

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАТКИ И ПРИДАТКОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. КОЛБАСОВА, Н.И. КИСЕЛЕВА

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель исследования - изучить особенности гормонального статуса у женщин с доброкачественными заболеваниями матки и придатков после оперативного лечения в ранний (7-10 сутки) и отдаленный (через 6 и 12 месяцев) периоды.

Материалы и методы. Обследовано 98 женщин с доброкачественными заболеваниями матки и придатков, подвергшихся хирургическому лечению. Пациентам проводилось исследование гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и надпочечников на основании определения секреции гонадотропных (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ)), яичниковых (эстрадиол, прогестерон) гормонов, тироксина (Т4 свободный) и кортизола радиоиммунологическим методом. Исследование проводили до операции, на 7-10 сутки, через 6 и 12 месяцев после операции.

Результаты исследования. Установлено, что содержание ФСГ и ЛГ через 12 месяцев после оперативного вмешательства превышало аналогичные показатели до операции в 5,9 и в 6,9 раз соответственно. Уровни эстрадиола и прогестерона у женщин на 7 сутки послеоперационного периода были ниже уровней до операции на 52,6 и 44,4% соответственно, а через 12 месяцев - на 23,7 и 42,2% соответственно.

Выводы. После хирургического выключения функции яичников в течение года после операции прогрессивно нарастал уровень ФСГ и ЛГ на фоне снижения уровня эстрадиола с максимумом через 12 месяцев после операции.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания матки, доброкачественные заболевания придатков матки, экстирпация матки, овариэктомия, хирургическая менопауза, гормоны.

FEATURES OF HORMONAL STATUS IN WOMEN WITH BENIGN DISEASES OF UTERUS AND APPENDAGES AFTER SURGICAL TREATMENT

E.A. KOLBASOVA, N.I. KISELEVA

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

The aim of the research was to study the characteristics of hormonal status in women with benign diseases of the uterus and appendages after surgical treatment in the early (7-10 days) and long-term (6 and 12 months) periods. Materials and methods: 98 women with benign diseases of the uterus and appendages who underwent surgical treatment were examined. Patients underwent the testing of the hypothalamic-pituitary system, the thyroid gland and the adrenal glands based on the determination of secretion of gonadotropic (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid stimulating hormone (TSH)), ovarian (estradiol, progesterone) hormones, thyroxine (T4) and cortisol by the radio-immunological method. The testing was carried out before surgery, on days 7-10, 6 and 12 months after surgery.

Research results. It was found that the content of FSH and LH 12 months after surgery exceeded those before surgery by 5.9 times and 6.9 times, respectively. The levels of estradiol and progesterone in women on the 7th day of the postoperative period were lower than the preoperative levels by 52.6 and 44.4% respectively, and after 12 months - by 23.7 and 42.2% respectively.

Conclusions. After surgical shutdown of ovarian function within a year after surgery, the level of FSH and LH progressively increased against the background of a decrease in the level of estradiol with a maximum 12 months after surgery.

Key words: benign diseases of uterus, benign diseases of uterine appendages, hysterectomy, oophorectomy, surgical menopause, hormones.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни, ростом гинекологических заболеваний, требующих радикального оперативного вмешательства, растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы [1, 2, 3]. Последствия гистерэктомии и их причины активно обсуждаются в литературе на протяжении многих лет.

Известно, что наиболее частое показание к гистерэктомии в пременопаузальном возрасте - миома матки, которая является местом локальной гиперэстроидемии. Одномоментное удаление матки приводит к резкому изменению сформировавшегося гормонального баланса, и, как следствие, к срыву адаптационно-приспособительных механизмов в организме. Кроме того, оставшиеся яичники в условиях циркуляторной ишемии и поврежденной в результате хирургического вмешательства иннервации не в состоянии восполнить дефицит эстрогенов, который приводит не только к появлению у 60-80% женщин вазомоторных (приливы, повышенная ночная потливость) [4], психосоматических (снижение работоспособности, раздражительность, утомляемость, рассеянность, нарушение полового влечения, астено-невротический синдром, мигрень, депрессия) [5] и урогенитальных нарушений, снижающих качество жизни, но и к развитию, прогрессированию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца), угрожающих жизни пациентов [6, 7].

Некоторые исследователи отмечают, что после удаления матки без овариэктомии или с односторонней аднексэктомией усугубляется течение артериальной гипертонии, если она имела место до менопаузы, возрастает риск дебюта повышения артериального давления, увеличивается частота артериальной гипертензии в 4,4 раза. Через 1,5 года

после операции больше, чем у половины женщин отмечаются признаки урогенитальной атрофии: сухость во влагалище, затрудняющая половую жизнь, зуд, недержание мочи [8].

Учитывая вышеизложенное, изучение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы после удаления части или всего органа репродуктивной системы, разработка и внедрение эффективных методов коррекции нарушений гормонального гомеостаза приобретают сегодня все большую актуальность. Наличие дискуссионных вопросов патогенеза, диагностики, патогенетически обоснованной терапии и профилактики менопаузальных нарушений требует проведения дальнейших научных исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2», НИЛ ВГМУ.

Нами обследовано 98 женщин с доброкачественными заболеваниями матки и придатков, подвергшихся хирургическому лечению. Критериями включения были: возраст 44-57 лет, наличие миомы матки или доброкачественных заболеваний придатков матки, требующих хирургического лечения. Средний возраст проведения оперативного вмешательства составил $49,1 \pm 3,1$ года.

Из исследования были исключены женщины с артериальной гипертензией II-III степени, ишемической болезнью сердца, острыми инфекционными заболеваниями, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, острыми нарушениями мозгового кровообращения или преходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, инфарктом миокарда и онкологическими заболеваниями в анамнезе,

нарушениями со стороны свертывающей системы крови, ожирением (индекс массы тела более 40,0), приемом каких-либо гормональных лекарственных средств в течение 6 месяцев до начала обследования.

Показания к оперативному вмешательству у обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у большинства пациенток показанием к оперативному вмешательству на органах репродуктивной системы явилась миома матки (87,7%). Значительно реже оперативные вмешательства были произведены по поводу доброкачественных опухолей придатков матки (5,1% случаев), аденомиоза (4,1% случаев) и воспалительных tuboovarianальных образований (3,1% случаев).

Обследованным пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: экстирпация матки с придатками – у 88 (89,8 %), надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 2 (2,0%), двусторонняя овариэктомия – у 8 (8,2 %).

Нами оценено 98 протоколов патологистологических исследований операционного материала (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, по результатам гистологических заключений в 91,1% случаев выявлена лейомиома матки, в том числе в 54,4% случаев – со вторичными изменениями, в 20,0% случаев – в сочетании с аденомиозом. Анализ структуры внутриматочной патологии показал, что в 60,0% случаев не было выявлено патологических изменений в эндометрии: эндометрий соответствовал фазе пролиферации (44,4%) и секрети (15,6%). Гиперплазия эндометрия встречалась у каждой четвертой женщины.

По результатам гистологических заключений яичников нормальное их строение, фолликулярная киста, киста желтого тела, цветущее желтое тело, белое тело отмечались у 66,3% пациентов; кистозные изменения, склерокистоз – у 9,2% пациентов; эндометриоидная, дермоидная кисты, серозная цистаденома – у 13,3% пациентов; пограничные опухоли яичников, отсутствие жизнеспособной ткани яичника – у 11,2% пациентов.

Кроме того, необходимо отметить высокую частоту патологии шейки матки у прооперированных женщин – 90,9%.

Всем женщинам проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Установлено, что среди женщин преобладали служащие (50,0%), имеющие преимущественно среднеспециальное (44,9%) и высшее (30,6%) образование.

Изучение менструальной функции показало, что время наступления менархе у женщин составило $13,5 \pm 1,2$ лет, длительность менструального цикла – $28,8 \pm 4,4$ дней, продолжительность менструации – $5,4 \pm 1,1$ дня. Обильные менструации имели место у 28 (28,6%) пациентов, умеренные – у 66 (67,3%), болезненные – у 24 (24,5%).

Средний возраст начала половой жизни составил $19,6 \pm 2,9$ лет.

Изучение репродуктивного анамнеза у обследованных пациентов показало, что количество беременностей в среднем составило 3,0 (2,0; 5,0), родов – 2,0 (1,0; 2,0), аборт – 2,0 (1,0; 3,0). Одни роды имели место у 37,5% женщин, двое родов – у 61,3%, трое и более родов – у 10,2%. Оперативное вмешательство по поводу внематочной беременности перенесли 5 (5,1%) пациенток, самопроиз-

Таблица 1. Показания к оперативному вмешательству у обследованных пациентов

Показания к оперативному вмешательству	Группа обследованных женщин (n=98)	
	абс.	%
Миома матки: в том числе	86	87,7
больших размеров	17	17,3
быстрый рост матки	19	19,4
симптомное течение	16	16,3
в сочетании с аденомиозом	14	14,3
в сочетании с опухолями яичников	17	17,3
рождающийся субмукозный узел	2	2,0
нарушение питания узла	1	1,0
Аденомиоз	4	4,1
Доброкачественные опухоли придатков матки	5	5,1
Воспалительные tuboovarianальные образования	3	3,1
Всего:	98	100,0

Таблица 2. Данные гистологического исследования органов, удаленных во время операции у обследованных пациентов

Данные гистологического исследования	Группа обследованных женщин (n=98)	
	абс.	%
Гистологическое исследование тела матки и эндометрия (n=90)		
Лейомиома матки	15	16,7
Лейомиома со вторичными изменениями	49	54,4
Лейомиома в сочетании с аденомиозом	18	20,0
Аденомиоз	8	8,9
Эндометрий фазы пролиферации	40	44,4
Эндометрий фазы секреции	14	15,6
Гипопластичный эндометрий	9	10,0
Гиперплазия эндометрия	23	25,6
Хронический эндометрит	4	4,4
Гистологическое исследование шейки матки (n=88)		
Хронический эндоцервикоз, заэпителизованная псевдоэрозия	28	31,8
Хронический цервицит, ретенционные кисты	41	46,5
Эндометриоз шейки матки	5	5,7
Признаки вирусного поражения шейки матки	6	6,8
Шейка матки без патологических изменений	8	9,1
Гистологическое исследование придатков матки (n=98)		
Нормальное строение яичников, фолликулярная киста, киста желтого тела, цветущее желтое тело, белые тела	65	66,3
Кистозные изменения яичников, склерокистозные яичники	9	9,2
Эндометриоидная киста, дермоидная киста, серозная цистаденома	13	13,3
Пограничные опухоли яичников, отсутствие жизнеспособной ткани яичника	11	11,2
Маточные трубы без патологии	66	67,3
Маточные трубы: воспаление, гидросальпинкс, пиосальпинкс, паратубарные кисты	32	36,7

вольные выкидыши имели место у 7 (7,1%) женщин. Достаточно высокой была частота медицинских аборт – 76,5%.

Почти все обследованные женщины имели экстрагенитальные заболевания, среди которых преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (48,0%), нарушения жирового обмена (30,6%), болезни органов пищеварения (28,6%) и опорно-двигательной системы (26,5%). Реже встречались заболевания органов дыхания (24,5%), щитовидной железы (20,4%), мочевыделительной системы (18,4%) и молочной железы (16,3%).

Пациенткам проведено исследование состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, щитовидной железы и надпочечников на основании определения секреции гонадотропных и стероидных гормонов радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов реактивов «Хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»: РИА-ФСГ-СТ, РИА-ЛГ-СТ, ИРМА-ТТГ-СТ, РИА-Т4-свободный, РИА-

ЭСТРАДИОЛ-СТ, РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ, РИА-КОРТИЗОЛ-СТ. В сыворотке крови определяли содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ТТГ, Т4 свободного, кортизола, используя автоматический гамма-счетчик «Гамма-12».

Забор крови из локтевой вены осуществляли до операции, на 7-10 сутки, через 6 и 12 месяцев после операции. Все исследования проводились с письменного информированного согласия пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», Microsoft Excel. При сравнении двух зависимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали парный критерий Вилкоксона. Для сравнения трех зависимых групп применяли непараметрический критерий Фридмана. В случае выявления различий проводили попарно сравнение групп с помощью теста Вилкоксона, применяя поправку Бонферрони. Результаты исследования представляли в виде

медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования гормонального статуса женщин, подвергшихся оперативному лечению по поводу доброкачественных заболеваний матки и придатков, до операции и в динамике послеоперационного периода представлены в таблице 3.

Нами установлено, что у женщин в динамике послеоперационного периода отмечалось статистически значимое увеличение медианного значения ФСГ по сравнению с показателем до оперативного вмешательства. Так, на 7-10 сутки послеоперационного периода содержание ФСГ было в 3,4 раза выше ($p<0,01$), через 6 месяцев после операции – в 4,6 раза выше ($p<0,01$) по сравнению с аналогичным показателем до операции.

По мере увеличения времени, прошедшего после оперативного вмешательства, у обследованных пациенток отмечалось дальнейшее статистически значимое увеличение содержания ФСГ. Через 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства медианное значение ФСГ увеличилось в 5,9 раза по сравнению с показателем до операции ($p<0,01$), в 1,7 раза по сравнению с показателем на 7-10 сутки послеоперационного периода ($p<0,01$) и на 21% по сравнению с показателями 6 месяцев после операции ($p<0,05$).

При исследовании показатель ЛГ у обследованных женщин через 7-10 суток после опера-

ции превышал таковой до операции в 3,7 раза ($p<0,01$), через 6 месяцев после операции – в 4,9 раза ($p<0,01$), через 12 месяцев после операции – в 6,9 раза ($p<0,01$).

Особый интерес представляют данные о содержании эстрадиола у пациенток после проведенного хирургического лечения в динамике послеоперационного периода.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, у обследованных женщин на 7-10 сутки послеоперационного периода медиана эстрадиола была самая минимальная – в 2,1 раза меньше аналогичного показателя до операции: 0,18 (0,15; 0,24) и 0,38 (0,30; 0,51) соответственно, $p<0,05$. Через 6 месяцев после операции медианное значение уровня эстрадиола статистически значимо не отличалось от медианного значения уровня эстрадиола до операции и на 7-10 сутки послеоперационного периода. Через 12 месяцев после операции медиана эстрадиола статистически значимо не отличалась от показателя через 7-10 дней и 6 месяцев после операции, но была на 23,7% ниже аналогичного показателя до операции ($p<0,05$).

Медианное содержание прогестерона у женщин на 7-10 сутки после операции было на 44,4% ($p<0,01$), а через 12 месяцев – на 42,2% ниже медианного значения показателя до операции.

Уровень кортизола у женщин накануне оперативного вмешательства в 1,3 раза ($p<0,01$) превышал аналогичный показатель через 12 месяцев после хирургического лечения, что можно считать физиологическим адаптационным процессом, направленным на поддержание механизмов, обеспечивающих резервные возможности организма в условиях резкого операционного стресса.

Таблица 3. Гормональный профиль обследованных пациентов, Me (25; 75%)

Гормоны	Обследованные пациентки			
	до операции	7-10 сутки после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	12,4 (7,5; 24,6)	42,5 (39,1; 72,8)*	57,6 (41,1; 89,1)***	72,9 (44,0; 96,5)***
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	7,5 (4,6; 23,5)	27,5 (15,6; 36,6)*	37,0 (30,3; 52,7)***	52,0 (37,3; 72,7)***
Эстрадиол, нмоль/л	0,38 (0,30; 0,51)	0,18 (0,15; 0,24)*	0,31 (0,24; 0,37)	0,29 (0,23; 0,34)*
Прогестерон, нмоль/л	4,5 (1,9; 8,9)	2,5 (1,6; 3,7)*	4,3 (2,5; 6,2)	2,6 (0,8; 3,8)*
Кортизол, нмоль/л	642,1 (412,6; 896,2)	610,0 (436,5; 844,4)	635,2 (452,1; 811,6)	505,1 (359,8; 685,0)*
Свободный тироксин, нмоль/л	19,1 (15,8; 21,4)	17,8 (15,9; 21,5)	18,3 (15,6; 20,3)	15,4 (13,6; 16,7)
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	2,5 (1,3; 4,4)	2,0 (1,1; 4,4)	3,1 (1,7; 4,3)	1,9 (0,9; 3,3)

Статистические значимые различия по сравнению:

* – с показателями до операции ($p<0,01$);

** – с показателями на 7-10 сутки послеоперационного периода ($p<0,01$);

• – с показателями через 6 месяцев после операции ($p<0,05$, парный критерий Вилкоксона).

Показатели гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) у обследованных женщин в динамике послеоперационного периода статистически значимо не отличались от аналогичных показателей до операции ($p>0,05$).

Таким образом, у всех обследованных пациенток после оперативного лечения (надвлагалищная ампутация или экстирпация матки с придатками, двусторонняя овариэктомия) наблюдались нарушения гормонального гомеостаза на уровне гипофизарных и яичниковых гормонов как непосредственно, так и через 6, 12 месяцев после операции, что связано с удалением овариальной ткани и агрессивным хирургическим воздействием на стероидогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток пременопаузального возраста после хирургического выключения функции яичников в течение года после операции прогрессивно нарастал уровень ФСГ и ЛГ на фоне снижения уровня эстрадиола с максимумом через 12 месяцев после операции.

Дефицит стероидных половых гормонов, сопровождающийся значительным повышением уровня гонадотропинов, имеет значимую роль в генезе климактерических нарушений в организме женщины, что требует проведения адекватных реабилитационных мероприятий с использованием лекарственных средств менопаузальной гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская, В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии / В.Н. Прилепская // РМЖ. – 2017. – № 2. – С. 105–108.
2. Юренева, С.В. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов / С.В. Юренева, З.Х. Эбзиева // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С. 105–110.
3. Якушевская, О.В. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? / О.В. Якушевская, С.В. Юренева, А.Э. Протасова // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 31–35.
4. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network metaanalysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause / G. Sarri [et al.] // International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2017. – Vol. 124 (10) – P. 1514–1523.
5. Current Treatment Options: Headache Related to Menopause – Diagnosis and Management / C.G. Lauritsen, Chua, A.L., Nahas, S. J. // Curr Treat Options Neurol. – 2018. – Vol. 20. – P. 7–11.4.
6. Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis / C. Van Driel [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125 (6). – P. 652–663.
7. What the Woman's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy / C. Rebecca [et al.] // Clinical Cardiology. – 2018. – Vol. 41. – P. 247–252.
8. Гайворонский, Д.И. Постгистерэктомический синдром: клинические проявления и методы их коррекции. / Д.И. Гайворонский, А.А. Коваль, В.Г. Скворцов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – №4 (40) – С. 120–123.